

PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

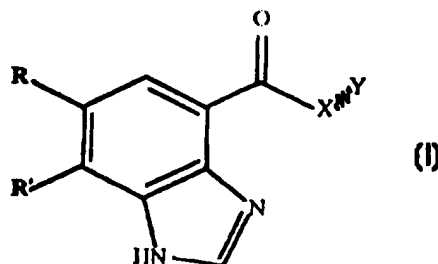
(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 451/14, A61K 31/46, C07D 451/06, 453/02, 451/04, 401/12, A61K 31/415		A1	(11) Número de publicación internacional: WO 97/35860 (43) Fecha de publicación internacional: 2 de Octubre de 1997 (02.10.97)
(21) Solicitud internacional: PCT/ES97/00068 (22) Fecha de la presentación internacional: 18 de Marzo de 1997 (18.03.97) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9600700 22 de Marzo de 1996 ES (22.03.96) (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID REC- TORADO [ES/ES]; Avenida de Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): LOPEZ RODRIGUEZ, Maria Luz [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). MORCILLO ORTEGA, Maria Jose [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES). BENHAMU SALAMA, Bellinda [ES/ES]; Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, E-28040 Madrid (ES).			(81) Estados designados: AU, CA, JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada Con informe de búsqueda internacional.

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOL DERIVATIVES HAVING AN AFFINITY FOR THE SEROTONINERGIC 5-HT₃/5 HT₄ RECEPTORS

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL CON AFINIDAD POR LOS RECEPTORES SEROTONINERGICOS 5-HT₃/5-HT₄

(57) Abstract

The present invention relates to new compounds having general formula (I), wherein X is oxygen or nitrogen; R is hydrogen or chlorine; R' is hydrogen, nitro or amino; and Y is azabicyclo [x.y.z] alkyl, N-alkylpiperidyl or dialkylaminoalkyl. The invention discloses the processes for preparation of said compounds which have shown a high affinity for the serotonergic 5-HT₃ and/or 5-HT₄ receptors. Therefore, they are useful from a therapeutical point of view in the treatment of emesa caused by chemotherapy, and in the treatment of gastrointestinal and neuronal troubles such as anxiety, psychosis, drug-addiction and cognitive troubles.



(57) Resumen

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general (I), donde X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y es azabiciclo [x.y.z] alquilo, N-alquilpiperidilo o dialquilaminoalquilo. Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales han mostrado una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y/o 5-HT₄, lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de la emesis provocada por la quimioterapia, y en el tratamiento de alteraciones gastrointestinales y neuronales, tales como la ansiedad, la psicosis, la drogodependencia y los trastornos cognitivos.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiján	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
CJ	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL CON AFINIDAD POR LOS RECEPTORES SEROTONINERGICOS 5-HT₃/5-HT₄

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula general I, donde X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y es azabicyclo[x.y.z]alquilo, N-alquilpiperidilo o dialquilaminoalquilo.

Se describen los métodos de preparación de dichos compuestos, los cuales han mostrado una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y/o 5-HT₄, lo que indica su interés desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de la emesis provocada por la quimioterapia, y en el tratamiento de alteraciones gastrointestinales y neuronales, tales como la ansiedad, la psicosis, la drogodependencia y los trastornos cognitivos.

ANTECEDENTES

Dentro de la superfamilia de los receptores para serotonina (5-HT₁₋₇, F. Saudou, R. Hen, *Med. Chem. Res.*, 1994, 4, 16), un gran foco de atención actual lo constituye el estudio de ligandos con afinidad por los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄, ya que presentan un amplio espectro de efectos farmacológicos, y están involucrados en numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los sistemas nerviosos central y periférico (G.J. Kilpatrick, K.T. Bunce, M.B. Tyers, *Med. Res. Rev.* 1990, 10, 441; F.D. King, B.J. Jones, G.J. Sanger (Eds.), *5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1994; A.P.D.W. Ford, D.E. Clarke, *Med. Res. Rev.*, 1993, 13(6), 633).

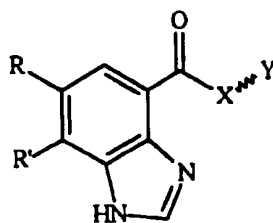
Algunos antagonistas del receptor 5-HT₃ —ondansetron, granisetron, tropisetron, zacoprida, renzaprida— muestran un enorme interés terapéutico en el tratamiento de la emesis provocada por la quimioterapia (M.S. Aapro, *Drugs*, 1991, 42(4), 551) y en el tratamiento de alteraciones gastrointestinales (S. Bingham y cols., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1994, 47, 219) o neuronales, tales como ansiedad (R. Young, D.N. Johnson, *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 201, 151), psicosis (B. Costall y cols., *Br. J. Pharmacol.*, 1987, 88, 89P), drogodependencia (B. Costall y cols., *Br. J. Pharmacol.*, 1988, 95, 905P) y trastornos cognitivos (Y. Chugh y cols., *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 203, 121). Sin embargo, en los últimos años se ha observado que la mayoría de los antagonistas del receptor 5-HT₃ son a su vez agonistas del 5-HT₄, siendo de gran dificultad la obtención de ligandos selectivos de estos subtipos de receptores, así como la diferenciación de sus acciones farmacológicas. Esto hace de la síntesis de nuevos

agentes selectivos por el receptor 5-HT₃ ó 5-HT₄ un importante objetivo para el estudio y caracterización de ambos receptores, así como una interesante alternativa a los fármacos comercializados para el tratamiento de alteraciones gastrointestinales y neuronales.

DESCRIPCION

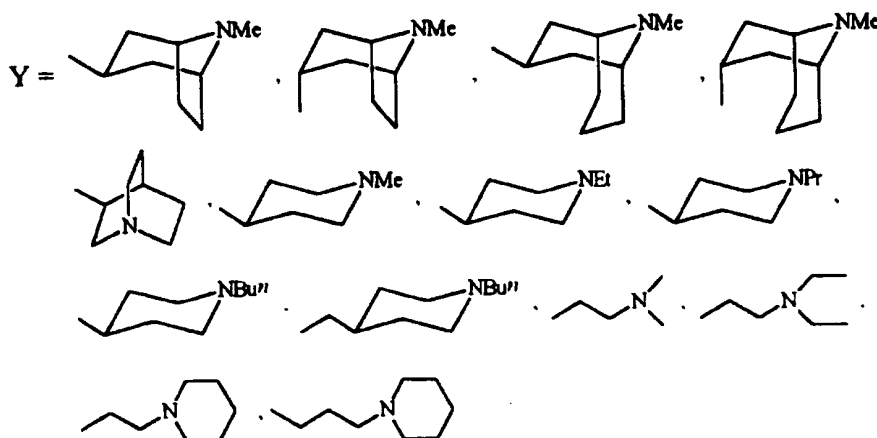
La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol, los cuales han mostrado una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y/o 5-HT₄.

Los nuevos compuestos se representan mediante la fórmula general I:

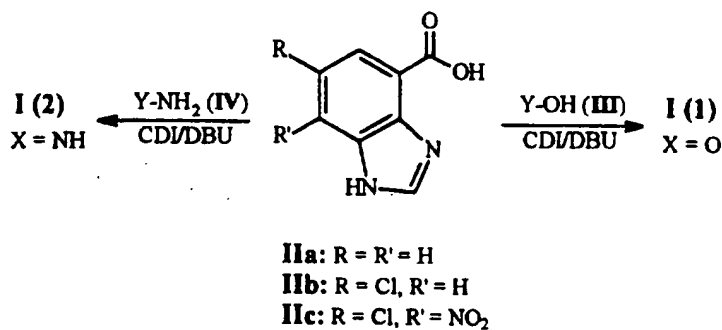


I

donde X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y engloba las siguientes estructuras:



Los compuestos de fórmula general I se han sintetizado por tratamiento de los ácidos bencimidazolcarboxílicos II con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y posterior reacción de la imidazolida intermedia con el correspondiente aminoalcohol III o la correspondiente diamina IV, en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra como disolvente de la reacción (Esquema I).

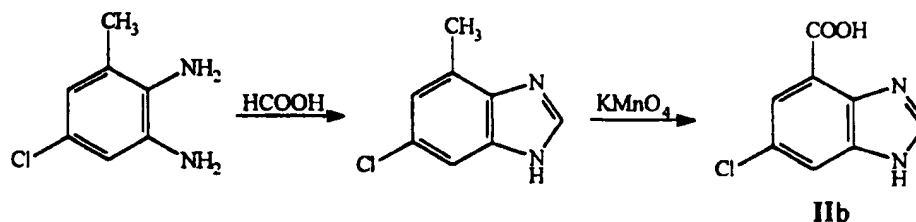


Esquema I

Los compuestos I en los que R' es un grupo amino se han preparado por reducción de los correspondientes nitro-derivados (R'=nitro).

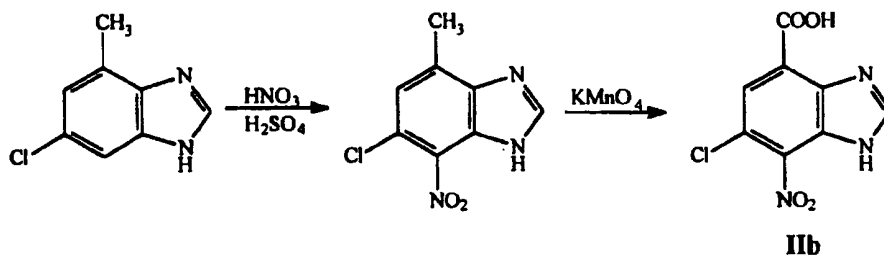
El ácido 4-bencimidazolcarboxílico (IIa) se ha obtenido siguiendo el procedimiento descrito por A. Williams y G. Salvadori (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1972, 7, 883).

La síntesis del ácido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico (IIb) se ha llevado a cabo por condensación del 5-cloro-2,3-diaminotolueno (T. Nyhammar y S. Grives, *Acta Chem. Scand.* 1986, B40, 583) con ácido fórmico y posterior oxidación del 6-cloro-4-metilbencimidazol con permanganato potásico (Esquema II).



Esquema II

El ácido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico **IIc** se ha preparado por nitración del 6-cloro-4-metilbencimidazol y posterior oxidación del 5-cloro-7-metil-4-nitro-bencimidazol con permanganato potásico (Esquema III).



Esquema III

Los siguientes aminoalcoholes **III** y diaminas **IV** no comerciales se han obtenido siguiendo procedimientos descritos en la literatura: *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (A.H. Beckett y cols., *Tetrahedron* 1959, 6, 319), *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (K. Alder, H.A. Dortmann, *Chem. Ber.* 1953, 12, 1544), *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (C.L. Zirkle y cols., *J. Org. Chem.* 1961, 26, 395), 1-metil-4-piperidinol (E. Alderova, V. Seidlova, M. Protiva, *Chem. Abs.* 1963, 8702c), 3-piperidinopropanol (G. Pandey, G. Kumaraswamy, P.Y. Reddy, *Tetrahedron*, 1992, 48(38), 8295), *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octil-3-amina (J.R. Bagley, T.N. Riley, *J. Heterocycl. Chem.* 1982, 19, 485), *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonil-3-amina (P. Donatsch y cols., patente GB 2 125 398 A, Sandoz Ltd., 1984), 4-amino-1-metilpiperidina (P. Brookes, R.J. Terry, J. Walker, *J. Chem. Soc.* 1957, 3165) y 3-piperidinopropilamina (T. Ueda, K. Ishizaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1967, 15(2), 228).

La *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonil-3-amina se ha sintetizado por reducción de la oxima de la pseudopelletierina con Na en EtOH, según se describe en el Esquema IV.

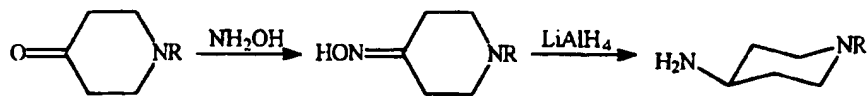


Esquema IV

5

Las 4-amino-1-etil-, -1-propil- y -1-butilpiperidinas se han preparado por reducción de las oximas de las 4-piperidonas correspondientes con LiAlH_4 (Esquema V).

5

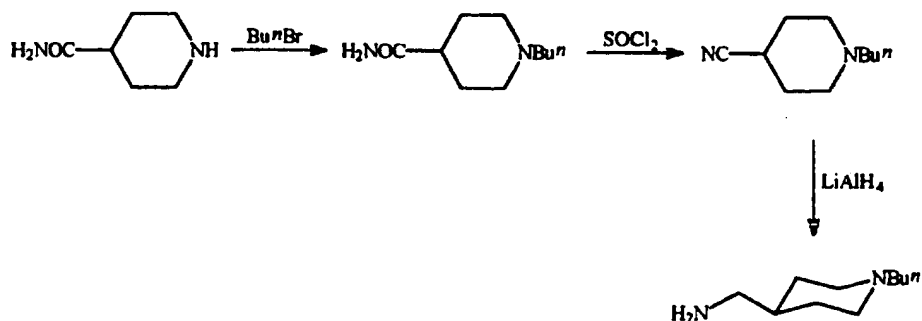


Esquema V

10

La (1-butil-4-piperidilmetil)amina se ha sintetizado según el método que se describe en el Esquema VI.

15



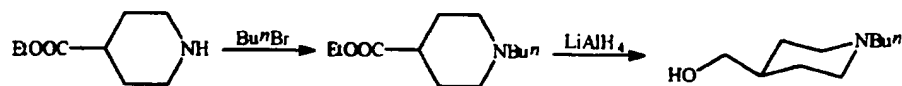
20

Esquema VI

25

El 1-butil-4-piperidilmetanol se ha preparado siguiendo el Esquema VII.

30



Esquema VII

35

MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION**EJEMPLO 1**

Acido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico, **IIb**.

(a) 6-Cloro-4-metilbencimidazol.

Una disolución de 3,3 g (21 mmol) de 5-cloro-2,3-diaminotolueno en 2,9 g (60 mmol) de ácido fórmico al 98% y 40 mL de agua se refluje (en baño de agua) durante 6 horas (c.c.f.). La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo y se trata con una disolución acuosa fría de hidróxido potásico 1N hasta pH básico, precipitando 3,4 g (98%) del 6-cloro-4-metilbencimidazol. P.f. 172,5-173,5°C (cloroformo).

(b) Acido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico.

A una disolución de 2,2 g (13 mmol) de 6-cloro-4-metilbencimidazol en 130 mL de hidróxido sódico 1N calentada en baño de agua, se le añaden 5 porciones de 2,1 g de permanganato potásico, a intervalos de 1 hora. Tras la última adición, la mezcla de reacción se refluje durante 2 horas más (c.c.f.). A continuación el dióxido de manganeso se filtra en caliente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol 9:1→1:1), aislándose 1,2 g (40%) de **IIb** en forma de hidrocloruro. P.f.>300°C (ácido clorhídrico diluido).

EJEMPLO 2

Acido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico, **IIc**.

(a) 5-Cloro-7-metil-4-nitrobencimidazol.

A una disolución de 2,0 g (12 mmol) de 6-cloro-4-metilbencimidazol en 6 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C se le adiciona, gota a gota, una mezcla de 0,6 mL de ácido nítrico al 70% y 0,6 mL de ácido sulfúrico concentrado, y se mantiene la reacción por debajo de 5°C durante 2 horas. A continuación, se añaden 7 mL de agua helada y se trata con hidróxido amónico hasta pH básico. El precipitado resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:8→6:4), obteniéndose

1,5 g (59%) del isómero deseado 5-cloro-7-metil-4-nitrobencimidazol. P.f. 264-265°C (cloroformo).

(b) Acido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico

A una disolución de 1,0 g (5 mmol) de 5-cloro-7-metil-4-nitrobencimidazol en 50 mL de hidróxido sódico 1 N calentada en baño de agua, se le añaden 4 porciones de 0,7 g (5 mmol) de permanganato potásico, a intervalos de 1 hora. Tras la última adición, la mezcla de reacción se refluje durante 2 horas más (c.c.f.). A continuación, el dióxido de manganeso se filtra en caliente, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol 9:1→1:1), aislándose 0,5 g (38%) de **IIc** en forma de hidrocioruro: p.f.>300°C (ácido clorhídrico diluido).

EJEMPLO 3

4-Bencimidazolcarboxilato de *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, **1d**.

A una suspensión de 2,0 g (10 mmol) **IIa** en 10 mL de N,N-dimetilformamida anhidra, en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 1,6 g (10 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y la disolución resultante se calienta a 40°C durante 1 hora. A continuación, se añade gota a gota una disolución de 3,1 g (20mmol) de *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol y 1,5 g (10 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 20 mL de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida y el aceite resultante se disuelve en 100 mL de cloroformo, se lava con 40 mL de agua y posteriormente con 40 mL de carbonato potásico acuoso al 20%. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida, aislándose un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 1:1). El sólido obtenido (1,2 g) se cristaliza de cloroformo/éter etílico. P.f. 198,5-200,5°C.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

4-Bencimidazolcarboxilato de *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo. P.f. 164-166°C (cloroformo/éter etílico), **1a**.

4-Bencimidazolcarboxilato de *endo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo. P.f. 205-207°C (cloroformo/éter etílico), **1b**.

4-Bencimidazolcarboxilato de *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo. P.f. 76-78°C (acetona/éter etílico), **1c**.

4-Bencimidazolcarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo. P.f. 210-212°C (cloroformo/éter etílico), **1e**.

5 4-Bencimidazolcarboxilato de 1-metil-4-piperidilo. P.f. 163-165°C (agua/éter etílico), **1f**.

4-Bencimidazolcarboxilato de 1-butil-4-piperidilmetilo. P.f. 159-161°C (acetona), **1g**.

4-Bencimidazolcarboxilato de 2-(N,N-dimetilamino)etilo. P.f. 132,5-134,5°C (cloroformo/éter etílico), **1h**.

10 4-Bencimidazolcarboxilato de 2-(N,N-dietilamino)etilo. P.f. 139-141°C (cloroformo/éter etílico), **1i**.

4-Bencimidazolcarboxilato de 2-piperidinoetilo. P.f. 148-150°C (acetato de etilo), **1j**.

4-Bencimidazolcarboxilato de 3-piperidinopropilo. P.f. 153-155°C (acetona/éter etílico), **1k**.

6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de *endo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo. P.f. 248-250°C (d) (cloroformo/éter etílico), **1l**.

15 6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo. P.f. 195-197°C (cloroformo/éter etílico), **1m**.

6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo. P.f. 240-242°C (acetona/éter etílico), **1n**.

20 6-Cloro-4-bencimidazolcarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo. P.f. 201-203°C (éter etílico/hexano), **1o**.

EJEMPLO 4

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida, **2q**.

25

A una disolución de 2,3 g (10 mmol) de **IIb** en 10 mL de N,N-dimetilformamida anhidra en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 1,6 g (10 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y la disolución resultante se calienta a 40°C durante 1 hora. A continuación, se añade gota a gota una disolución de 2,2 g (20 mmol) de 3-aminoquinuclidina (previamente liberada de su forma de hidrocloreto) y 1,5 g (10 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 20 mL de N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a presión reducida y el aceite resultante se disuelve en 100 mL de cloroformo, se lava con 40 mL de agua y posteriormente con 40 mL de carbonato potásico acuoso al 20%. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida, aislándose un aceite que

35

se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol 9:1). El sólido obtenido (1,0 g) se cristaliza de agua. P.f. 264-266°C.

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

5

N-(*exo*-8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 233,5-235,5°C (cloroformo/éter etílico), **2a**.

N-(*exo*-9-Metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 203-205°C (acetona), **2b**.

10

N-(*endo*-9-Metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 240-242°C (metanol/acetato de etilo), **2c**.

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 196-198°C (metanol/acetato de etilo), **2d**.

N-(1-Metil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 122-124°C (agua), **2e**.

15

N-(1-Etil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 126-128°C (agua), **2f**.

N-(1-Propil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 119-121°C (acetona/éter etílico), **2g**.

N-(1-Butil-4-piperidil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 94-97°C (acetona/agua), **2h**.

N-(1-Butil-4-piperidilmetil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 122-125°C (acetato de etilo), **2i**.

20

N-[2-(N,N-Dimetilamino)etil]-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 79-81°C (cloroformo /éter etílico), **2j**.

N-[2-(N,N-Dietilamino)etil]-4-bencimidazolcarboxamida (aceite), **2k**.

N-(2-Piperidinoetil)-4-bencimidazolcarboxamida (aceite), **2l**.

25

N-(3-Piperidinopropil)-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 161-164°C (acetona), **2m**.

N-(*exo*-8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 255-257°C (agua), **2n**.

N-(*exo*-9-Metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 198-200°C (acetona), **2o**.

30

N-(*endo*-9-Metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. >300°C (cloroformo), **2p**.

N-(1-Metil-4-piperidil)-6-cloro-4-bencimidazolcarboxamida. P.f. 238-239°C (acetona /acetato de etilo), **2r**.

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxamida. P.f. 265-266°C (acetato de etilo), **2s**.

35

EJEMPLO 5**CONSTANTES DE AFINIDAD (K_i) POR EL RECEPTOR SEROTONINERGICO 5-HT₂**

Las afinidades de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT₂ en membranas de corteza cerebral de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos, utilizando [³H]LY 278584 ([³H]-1-metil-N-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-3-indazolcarboxamida) como ligando selectivo.

Procedimiento

Los animales de experimentación (ratas albinas machos, *Rattus norvegicus albinus*), raza Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g, se sacrifican por decapitación. Los cerebros se extirpan rápidamente y se congelan en nitrógeno líquido. El tejido se conserva a -80°C hasta el momento de su utilización.

Se ha seguido el procedimiento de Wong y cols. (*Eur. J. Pharmacol.* 1989, 166, 107) que se describe a continuación.

La corteza cerebral se homogeneiza en 9 volúmenes de sacarosa 0,32 M y se centrifuga a 1000 x g durante 10 min, a 4°C. El sedimento se desprecia y el sobrenadante se centrifuga a 17000 x g durante 20 min, a 4°C. El sedimento se lava dos veces por resuspensión en 60 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 25°C), y centrifugación a 48000 x g durante 10 min, a 4°C. Después del segundo lavado el sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente en las mismas condiciones y el sedimento se resuspende en 2,75 volúmenes del tampón de incubación, compuesto por Tris-HCl 50 mM, pargilina 10 µM, ácido ascórbico 0,6 mM y CaCl₂ 5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100 µL (aproximadamente 2 mg/mL de proteína) de la suspensión final de las membranas se incuban durante 30 min a 25°C con [³H]LY 278584 (Amersham, 83 Ci/mmol) 0,7 nM, en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio a concentración 1 µM, en un volumen final de 2 mL de tampón de incubación. La unión inespecífica se determina con 5-HT 10 µM. Los ligandos radioactivos unidos se separan de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/B, lavados dos veces con 4 mL de tampón Tris-HCl 50 mM. Tras secar los filtros durante 1 hora a

60°C se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (Aquasol) y se mide la radioactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

En el caso de compuestos activos (aquellos cuya inhibición es >55%), su CI_{50} se ha determinado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento obtenida para 6 concentraciones diferentes del compuesto (10^{-5} - 10^{-10} M), utilizando la ecuación $\%UE = 100(1 - C^b)/(CI_{50}^b + C^b)$. La conversión de CI_{50} a K_i se ha llevado a cabo con la ecuación $K_i = IC_{50}/(1 + L/K_D)$ (Y. Cheng, W.H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099), donde L es la concentración de radioligando y K_D su constante de disociación.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, junto con las constantes de afinidad del tropisetron como referencia.

EJEMPLO 5

CONSTANTES DE AFINIDAD (K_i) POR EL RECEPTOR SEROTONINERGICO 5-HT₂

Las afinidades de los compuestos de estructura general I por el receptor serotoninérgico 5-HT₂ en cuerpo estriado de cerebro de rata, *in vitro*, se determinaron mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos, utilizando [³H]GR 113808 ([³H]-1-metil-1*H*-3-indolcarboxilato de 1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidilmetilo) como ligando selectivo.

Procedimiento

Para la obtención de los cerebros de rata se procede de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT₂.

Se ha seguido el procedimiento de Grossman y cols. (*Br. J. Pharmacol.*, 1993, 109, 618) que se describe a continuación.

El cuerpo estriado se disecciona rápidamente sobre hielo, se homogeneiza en 15 volúmenes de tampón HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se centrifuga a 48000 x g durante 10 min, a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se resuspende en 4,5 mL (aproximadamente 1500 µg de proteína) del mismo tampón. Fracciones de 100 µL de la

5 suspensión final se incuban durante 30 min a 37°C con [³H]GR 113808 (Amersham, 85 Ci/mmol) 0,2 nM, en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio a concentración 1 µM, en un volumen final de 1 mL de tampón de incubación. La unión inespecífica se determina con 5-HT 30 µM. Los ligandos radioactivos unidos se separan de los libres por
filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/B, lavados una vez con 4 mL de tampón HEPES 50 mM. Tras secar los filtros durante 1 hora a 60°C se adicionan 4 mL de líquido de centelleo (Aquasol) y se mide la radioactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

10 En el caso de compuestos activos (aquéllos cuya inhibición es >55%), su CI_{50} se ha determinado de igual modo a como se ha descrito para el receptor 5-HT₃.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, junto con las constantes de afinidad del GR 113808 como referencia.

Tabla 1. Datos de afinidad^a de los compuestos de estructura general I por los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂.

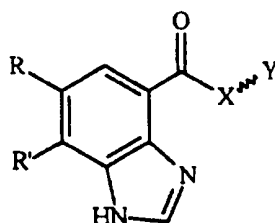
Compuesto	$K_i \pm EE$ (nM) 5-HT ₁	$K_i \pm EE$ (nM) 5-HT ₂
1b	967 ± 111	>10000
1c	678 ± 119	>10000
1d	129 ± 1	>10000
1e	185 ± 3	>10000
1g	1125	24,6 ± 0,5
1k	>10000	470 ± 35
1l	61,2 ± 8,4	356 ± 33
1m	88,7 ± 1,1	>1000
1n	4,9 ± 0,8	>1000
1o	9,3 ± 1,0	440 ± 87
2a	118 ± 1	>10000
2c	6,1 ± 0,8	>1000
2d	3,7 ± 0,1	>1000
2e	144 ± 10	719 ± 58
2h	198 ± 16	290 ± 54
2i	>10000	13,7 ± 0,9
2l	290 ± 54	157 ± 28
2m	>10000	499 ± 95
2n	16,6 ± 1,6	319 ± 75
2p	154 ± 24	167 ± 32
2q	0,29 ± 0,08	168 ± 6
2r	29,5 ± 4,4	54,0 ± 2,8
2s	5,2 ± 0,6	924 ± 102
tropisetron	1,28 ± 0,27	63
GR 113808	-	0,32

^aLos datos representan el valor medio de K_i (nM) y su error estándar de dos a cuatro experimentos individuales realizados por triplicado.

Los términos en que se ha descrito esta memoria deberán ser tomados siempre con carácter amplio y no limitativo.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula general I



I

en la que:

X es oxígeno o nitrógeno; R es hidrógeno o cloro; R' es hidrógeno, nitro o amino; e Y es azabicyclo[x.y.z]alquilo, N-alquilpiperidilo o dialquilaminoalquilo.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es oxígeno; R y R' son hidrógenos; e Y es *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, *endo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-butil-4-piperidilmetilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-piperidinoetilo o 3-piperidinopropilo.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es oxígeno; R es cloro; R' es hidrógeno; e Y es *endo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo o 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es nitrógeno; R y R' son hidrógenos; e Y es *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-etil-4-piperidilo, 1-propil-4-piperidilo, 1-butil-4-piperidilo, 1-butil-4-piperidilmetilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-piperidinoetilo o 3-piperidinopropilo.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es nitrógeno; R es cloro; R' es hidrógeno; e Y es *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, *exo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo o 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo.

non-3-ilo, *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo o 1-metil-4-piperidinilo.

5 6.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es nitrógeno; R es cloro; R' es nitro; e Y es 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo.

10 7.- Un procedimiento para la obtención de ésteres y amidas de fórmula I, caracterizado por la reacción de los ácidos carboxílicos II con los aminoalcoholes III o las diaminas IV, respectivamente, en presencia de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra como disolvente.

15 8.- Un procedimiento para la obtención del ácido 6-cloro-4-bencimidazolcarboxílico (IIb) por condensación de 5-cloro-2,3-diaminotolueno con ácido fórmico y posterior oxidación con permanganato potásico.

20 9.- Un procedimiento para la obtención del ácido 5-cloro-4-nitro-7-bencimidazolcarboxílico (IIc) por nitración de 6-cloro-4-metilbencimidazol y posterior oxidación con permanganato potásico.

10.- Compuestos de fórmula general I para su utilización como fármacos.

25 11.- Utilización de los compuestos de fórmula general I para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento de la antiemesis, de alteraciones gastrointestinales o de trastornos del SNC, tales como la ansiedad, la psicosis, la drogodependencia o trastornos cognitivos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 97/00068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 : C07D451/14 A61K31/46 C07D451/06 C07D453/02 C07D451/04 C07D401/12 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 : C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1996), 6(11), 1195-1198 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1996, XP000674824 LOPEZ-RODRIGUEZ, MARIA L. ET AL: "Novel benzimidazole-4-carboxylic acid derivatives as potent and selective 5-HT ₃ receptor ligands". the whole document	1-11
P,X	BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1996), 6(4), 477-80 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1996, XP000674844 FLIPPIN, L. A. ET AL: "(R)-3-(6-chloro-1-isopropylbenzimidazole-4-carboxamido)quinuclidine: a high affinity ligand for the (R)-zacopride binding site" the whole document	1-7,10,11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 1997 (02.06.97)

Date of mailing of the international search report

6 June 1997 (06.06.97)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 97/00068

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9503298 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO; SAWADA KOZO (JP); YATABE TAKUMI (JP)); 2 February 1995 (02.02.95)	1
A	WO 9400454 A (SEARLE & CO; FLYNN DANIEL LEE (US); MOORMANN ALAN EDWARD (US)); BEC) 6 January 1994 (06.01.94)	1
A	WO 9400449 A (SEARLE & CO; FLYNN DANIEL LEE (US) MOORMANN ALAN EDWARD (US)) 6 January 1994 (06.01.94)	1
A	J. MED. CHEM. (1990), 33(2), 814-19 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1990, XP002007402 DENNY, WILLIAM A. ET AL: "Potential antitumor agents. 59. Structure-activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II" see table II	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 97/00068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent familiy member(s)	Publication date
WO 9503298 A	02.02.95	AU 7195694 A	20.02.95
WO 9400454 A	06.01.94	US 5280028 A	18.01.94
		AU 4540793 A	24.01.94
		US 5521193 A	28.05.96
WO 9400449 A	06.01.94	US 5300512 A	05.04.94
		AU 4540593 A	24.01.94

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 97/00068

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁶ C07D451/14 A61K31/46 C07D451/06 C07D453/02 C07D451/04 C07D401/12 A61K31/415

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁶ C07D A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,X	BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1996), 6(11), 1195-1198 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1996, XP000674824 LOPEZ-RODRIGUEZ, MARIA L. ET AL: "Novel benzimidazole-4-carboxylic acid derivatives as potent and selective 5-HT3 receptor ligands". Todo el documento	1-11
P,X	BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1996), 6(4), 477-80 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1996, XP000674844 FLIPPIN, L. A. ET AL: "(R)-3-(6-chloro-1-isopropylbenzimidazole-4-carboxamido) quinuclidine: a high affinity ligand for the (R)-zacopride binding site" Todo el documento	1-7,10,11

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" documentos anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	---

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional.
2 Junio 1997 (02.06.97)

Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional

6 JUN. 1997

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 1 3495304

Funcionario autorizado
P. Fernández Fernández
n° de teléfono +34 1 3495352

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n° PCT/ES 97/00068

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de los pasajes relevantes	Nº de las reivindicaciones a que se refieren
A	WO 9503298 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO; SAWADA KOZO (JP); YATABE TAKUMI (JP);) 02.02.95	1
A	WO 9400454 A (SEARLE & CO; FLYNN DANIEL LEE (US); MOORMANN ALAN EDWARD (US)); BEC) 06.01.94	1
A	WO 9400449 A (SEARLE & CO; FLYNN DANIEL LEE (US) MOORMANN ALAN EDWARD (US)) 06.01.94	1
A	J. MED. CHEM. (1990), 33(2), 814-19 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1990, XP002007402 DENNY, WILLIAM A. ET AL: "Potential antitumor agents. 59. Structure-activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of minimal DNA-intercalating agents which may not act via topoimerase II" Ver tabla II	1

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 97/00068

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9503298 A	02.02.95	AU 7195694 A	20.02.95
WO 9400454 A	06.01.94	US 5280028 A	18.01.94
		AU 4540793 A	24.01.94
		US 5521193 A	28.05.96
WO 9400449 A	06.01.94	US 5300512 A	05.04.94
		AU 4540593 A	24.01.94

THIS PAGE BLANK (USPTO)